

## 炎症性疾患(1)炎症とは

著者名	加藤 秀人
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	90
号	1
ページ	1-13
発行年	2020-02-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032439

doi: [https://doi.org/10.24488/jtwmu.90.1\\_1](https://doi.org/10.24488/jtwmu.90.1_1)|[10.24488/jtwmu.90.1\\_1](https://doi.org/10.24488/jtwmu.90.1_1)

## 炎症性疾患

## (1) 炎症とは

東京女子医科大学医学部微生物学免疫学教室

カトウ ヒデヒト  
加藤 秀人

(受理 2020 年 1 月 10 日)

## Inflammatory Disease

## (1) What Is Inflammation?

Hidehito Kato

Department of Microbiology and Immunology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Stress responses are part of an important system in maintaining the homeostasis of a living organism. After acute inflammation, if tissue repair is incomplete or stress is not completely removed with an excessive and prolonged inflammatory response, damage is accumulated in living organs and chronic inflammation persists. Thus, irreversible tissue and organ damage occurs, which is accompanied by fibrosis. Further, inflammatory diseases, such as fibrotic diseases, autoimmune diseases, allergies, and arteriosclerosis, account for most causes of deaths in humans; therefore, it is extremely important to understand mechanisms of inflammation and to establish a control method. Inflammation is caused by a complex influence of various molecules and cells that form networks through inflammatory cytokines. Since various factors influence each other, the onset time, degree, and duration of inflammation may differ. This article explains the mechanism of inflammation, presents findings on its regulatory factors and methods, and enumerates the innate immune system receptors (pattern recognition receptors) and responsible cells (neutrophils, innate lymphoid cells, natural killer T cells) that cause inflammation. This article thus aims to understand the complex networks involved in inflammation.

**Key Words:** inflammation, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), neutrophils, natural killer T (NKT) cells

## はじめに

生体は、微生物感染による生物学的ストレスや、温度変化や打撃等による物理的ストレス、酸やアルカリ、毒物等の化学的ストレスのようなストレス侵襲を常に受けている。このストレス侵襲によって体に異変が生じる過程を炎症と呼ぶ。炎症部位は発熱、

発赤、腫脹、疼痛を生じ、結果として機能障害が生じる。このような症状は、体の侵襲を受けた組織がストレスに応答した結果生じる。炎症部位では、血管の拡張や血流の増加、血管からの血液成分の漏出、白血球の炎症組織への浸潤、局所的に産生された物質による神経への刺激などが観察され、次第に炎症

✉: 加藤秀人 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学医学部微生物学免疫学教室

E-mail: kato.hidehito@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.1\_1

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

症状が進行する。しかし、これらの症状は生体防御システムにより時間経過とともに収束する。このような炎症反応の進行過程において、死滅した細胞や感染した微生物は除去され、創傷を受けた組織は再生し、失われた組織は線維組織に置き換わり、創傷は修復されて治癒する。ストレスに応答するシステムは、生体の恒常性を維持するための重要なシステムであるが、急性炎症が生じた後、組織修復が不完全な場合や、ストレスが完全に除去されず過剰な炎症反応が長期間持続した場合は、生体組織にダメージが蓄積され、慢性炎症状態が持続し、結果的に線維化などを伴う不可逆的な組織・臓器障害を生じる。線維化疾患、自己免疫疾患、アレルギー、動脈硬化等の炎症性疾患は、ヒトの死因の大半を占めるため、炎症のメカニズムの理解、およびその制御法の確立は、極めて重要である。本稿では、炎症を惹起する自然免疫系の受容体および担当細胞を列挙し、炎症のメカニズムを解説するとともにその制御因子、および制御法における最近の知見を検証することで、炎症への理解を深める。

## 1. 急性炎症のメカニズム（炎症を惹起する因子）

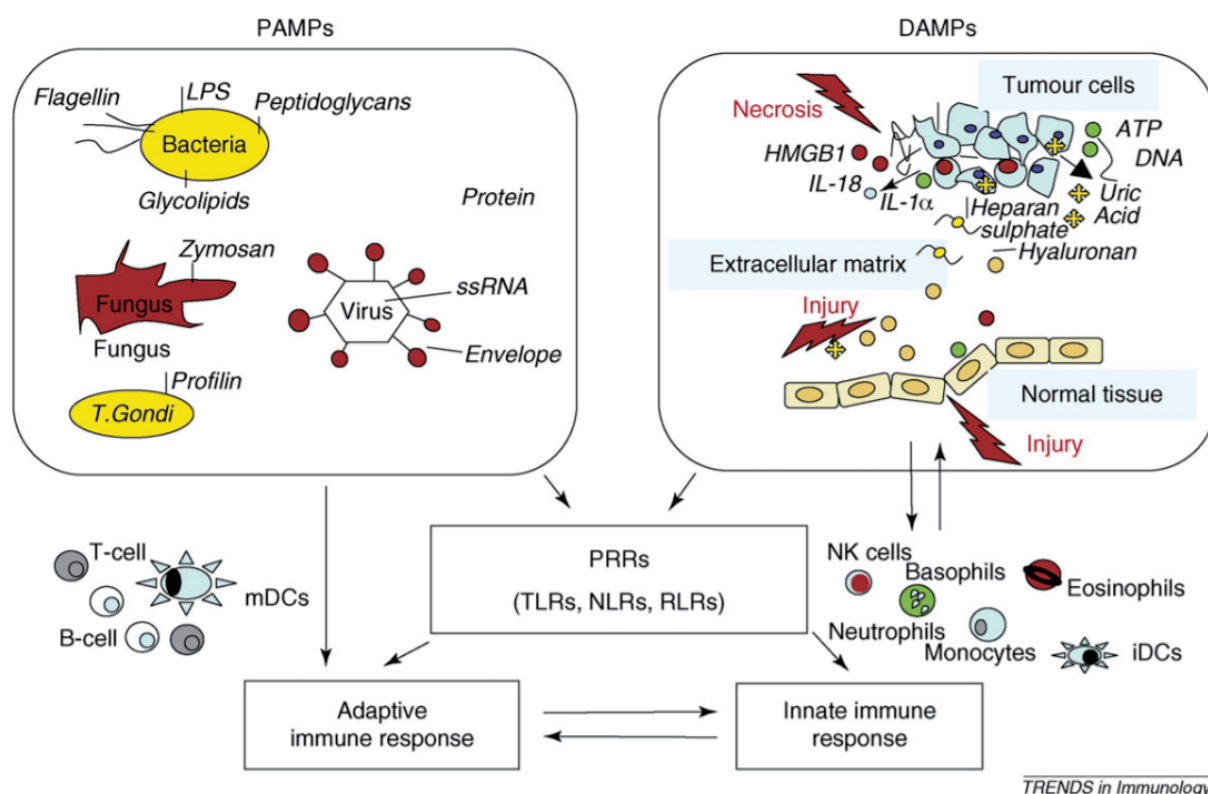
### 1) 自然免疫系受容体

生体には非自己を認識するセンサーが備わっている。そのセンサーが感知する刺激を Danger Signal と呼ぶ。刺激物質は大きく分けて2種類あり、細菌やウイルスの構成成分を pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)、ダメージを受けた細胞や細胞外基質から放出される成分を damage-associated molecular patterns (DAMPs) と呼ぶ。PAMPs と DAMPs は、センサーにより認識され防御反応（炎症）が始まる（**Figure 1**）<sup>1)</sup>。認識するセンサーを pattern recognition receptors (PRRs) と呼ぶ。生体はこの PRRs の認識機構により、炎症性サイトカインを分泌して感染部位や損傷部位へ免疫担当細胞を遊走して炎症応答を誘導する。PAMPs の中でも nod-like receptor (NLR) family や hematopoietic interferon (IFN)- $\gamma$  inducible nuclear protein with the 200-amino-acid repeat (HIN-200) family が、非自己を認識して apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain (ASC) や caspase-1 などと結合すると inflammasome と呼ばれる複合体が形成される。inflammasome では、活性型 caspase-1 が炎症性サイトカインを誘導することで炎症が惹起される<sup>2)</sup>。inflammasome の形成に基づく炎症応答は、感染防御

に有効であり<sup>3)</sup>、腸内細菌叢の制御および腸管上皮のバリアを保護し、腸管における恒常性を維持すると考えられている。一方、過剰な inflammasome の形成は慢性炎症を惹起し、動脈硬化、痛風、2 型糖尿病、アルツハイマー病などの疾患の発症に起因すると考えられている<sup>4)5)</sup>。これらの一連の応答を自然免疫応答と呼び、遊走してきたマクロファージや好中球による病原体の直接的な排除を惹起するのみならず、後に起きる獲得免疫の確立や障害を受けた組織の治癒にも必須の反応である<sup>6)</sup>。

### 2) 好中球

好中球は生体防御において最初に稼働する細胞で、非常に重要な機能を担っている。白血球中の約 70% を占め、体内に非自己（微生物等）の侵入を感知すると、血管壁をすり抜け、侵入物の局在する場所へ移動（遊走）し活性化し、好中球走化因子として、細菌由来のペプチド、補体成分 (C5a)、アラキドン酸代謝産物(ロイコトリエン B4)、ケモカイン (NAP-2, MIP-2)、サイトカイン [interleukin (IL)-8] 等が知られている。活性化好中球は非自己(細菌)を貪食し、活性酸素等で感染を防御する。活性化好中球は、自身のクロマチンを細胞外に放出することで感染を防御する<sup>7)</sup>。このクロマチンネットは neutrophil extracellular traps (NETs) と呼ばれ、この細胞死の過程はネクロシスやアポトーシスとはタイプが異なる為に、NETosis と呼ばれる。ネット状の NETs は細菌を捉える。捉えられた細菌は好中球やマクロファージに貪食されやすくなり、また、NETs そのものにも殺菌作用がある<sup>8)</sup>。peptidylarginine deiminase (PAD) 4 の遺伝子欠損マウスでは NETs 形成が強く抑制されており、そのマウスは易感染性になることから、PAD4 が NETs 形成に重要である<sup>9)</sup>。さらに、NETs は血小板をトラップして活性化し、血栓形成に重要な働きをしていること<sup>10)</sup>や癌転移に重要<sup>11)</sup>なこと、慢性かつ難治性の自己免疫疾患の一つである systemic lupus erythematosus (SLE) の発症に重要であること<sup>12)</sup>が明らかとなり、NETs が感染防御や血栓・癌転移・自己免疫疾患等に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。NETosis は、各種菌体成分 [2 本鎖 RNA, フラジェリン, リポテイコ酸, lipopolysaccharide (LPS) 等] 菌体, 生体物質 [活性化内皮細胞, カルシウムイオン, フィブリノーゲン, IL-1, IL-8, IFN- $\alpha$ , 壊死組織, 血小板活性化因子, 血小板, toll-like receptor (TLR), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , myeloperoxidase-



**Figure 1** Classes of molecules that initiate innate and adaptive immune responses<sup>1)</sup>.

The initiating events in inflammation and the resultant adaptive immune response include both pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs). These are protein (e.g. HMGB1) or non protein (e.g. ATP, uric acid) molecules which in healthy conditions are confined within cells but are delivered outside upon cell damage, such as necrosis, and in some instances secreted by cells. The levels of released DAMPs depend on the abundance of intracellular DAMPs and are often higher and enduring in neoplastic tissues than in normal tissues. This leads to persistent inflammation. Other sources of DAMPs include degraded extracellular matrix, such as heparan sulphate and hyaluronan. Many of the receptors so far identified for DAMPs and PAMPs are shared, and belong to the family of Pattern Recognition Receptors, PRRs. Therefore, both sterile and non sterile inflammation signals converge on a common pathway. Matzinger has suggested a unique integrating hypothesis that all molecules signaling danger or damage are DAMPs, with hydrophobic portions of molecules (HYPPOs) derived either from dead and dying host cells or pathogens<sup>68) 69)</sup>.

LPS, lipopolysaccharide; ssRNA, single strand RNA; T. gondii, Trypanosoma gondii (protozoan parasite); HMGB1, high mobility group box 1 protein; PRRs, pattern recognition receptors; TLRs, toll-like receptors; NLRs, NOD1-like receptors; RLRs, RIG-I-like receptors.

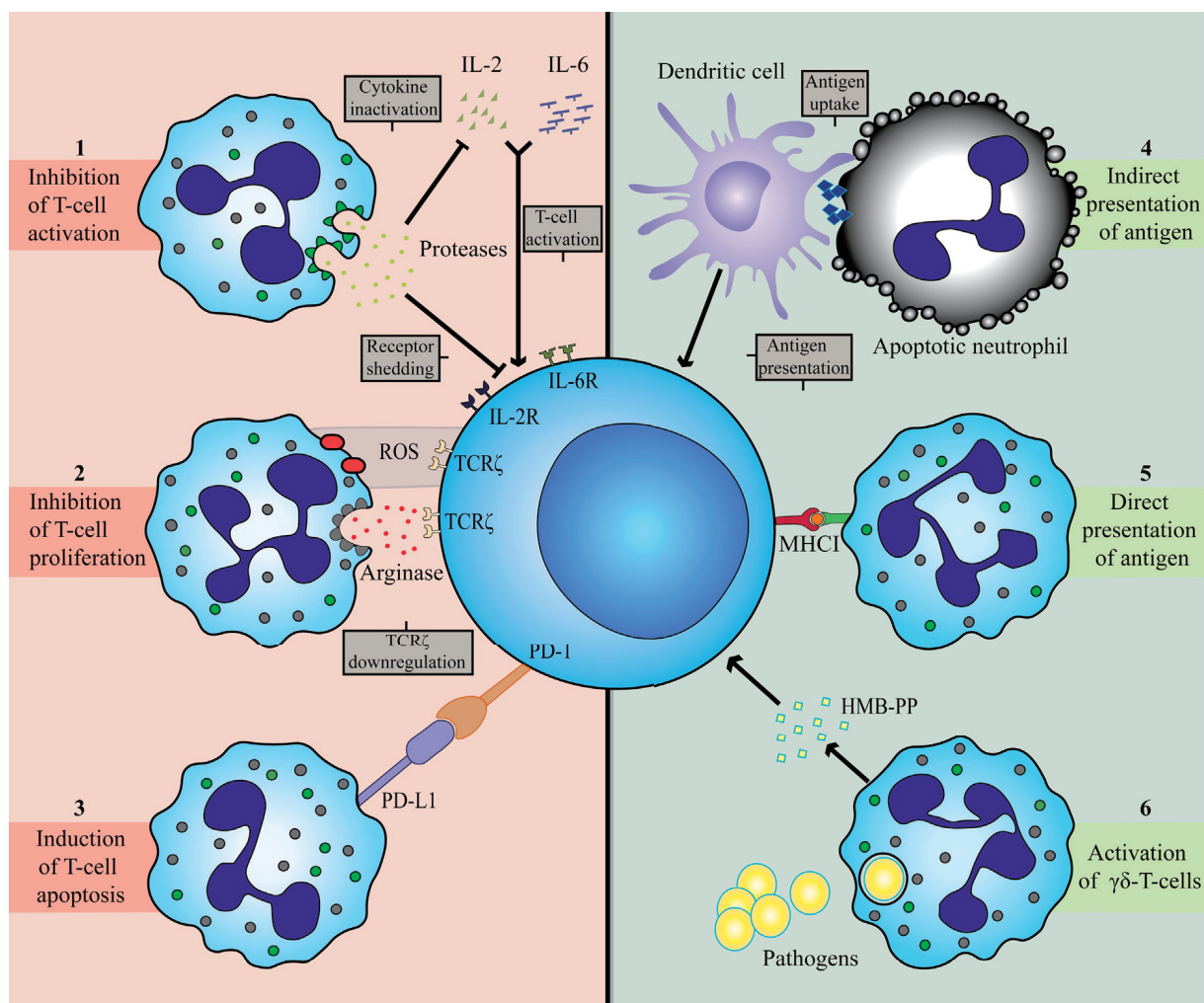
TRENDS in Immunology

anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 等], 各種ウイルス, 化学物質(ピロリン酸カルシウム, カルシウムイオノフォア, 活性酸素, PMA, スタチン, 尿酸, 一酸化窒素等) のような様々な PAMPs や DAMPs により誘導される。したがって, 好中球は, 自身の産生する顆粒成分や抗原提示能, 貪食抗原の放出等により, 獲得免疫の主役である T 細胞を抑制したり活性化したりして, 免疫系を調整することが可能であり, その証拠も揃いつつある (Figure 2)<sup>13) ~26)</sup>。

### 3) Innate lymphoid cell (ILC)

ILC は, 皮膚, 肺, 腸などの哺乳類のバリア表面, および脂肪や粘膜関連のリンパ組織に存在し, 炎症の開始, 調節, 解消に重要である。サイトカインおよび微生物シグナルに迅速に応答し, 炎症性および免疫調節性サイトカインの供給源であり, 獲得免疫の調節因子としても重要な役割を果たしている<sup>27)</sup>。表面マーカーの発現パターン, サイトカイン発現パターン, 転写因子の発現パターンに基づいて, グループ 1, 2, 3 の 3 つのサブセットに分類される<sup>28)</sup>。ILC





**Figure 2** Mechanisms involved in T-cell inhibition (left panel) and activation (right panel) by neutrophils<sup>13)</sup>.

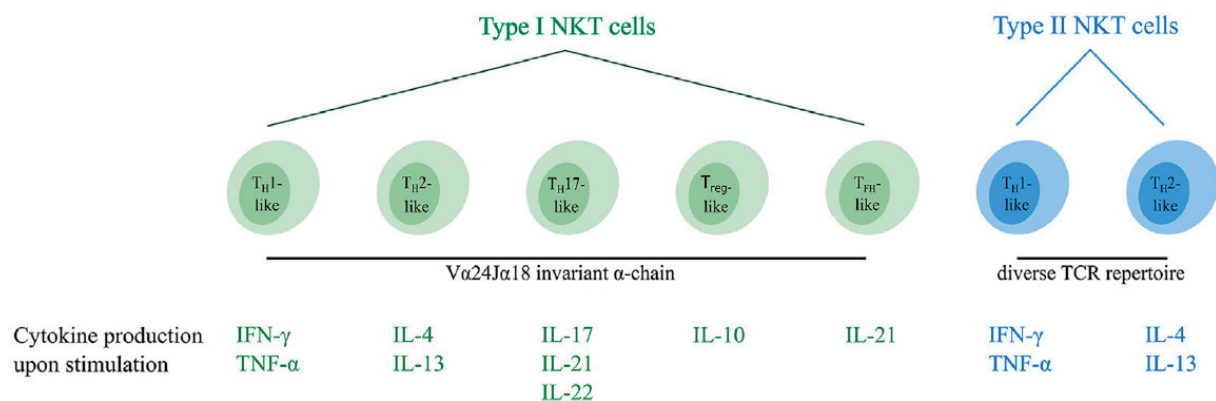
Neutrophils can establish T-cell inhibition by (1) degranulation of granular constituents. The serine proteases elastase and cathepsin G inactivate T-cell stimulating cytokines, IL-2 and IL-6, and catalyze shedding of cytokine receptors for IL-2 and IL-6 on T-cells<sup>14) 15)</sup>. (2) Production of reactive oxygen species (ROS) and release of arginase. Both agents can result in downregulation of TCR  $\zeta$  on T-cells, thereby arresting the cell in the G0-G1 phase<sup>16) ~ 21)</sup>. (3) Expression of PD-L1. Upregulation of this ligand is associated with interferon-dependent PD1-mediated T-cell apoptosis<sup>22) 23)</sup>. T-cell activation by neutrophils is attained by (4) indirect antigen presentation. Dendritic cells take up antigens from apoptotic neutrophils and serve as APC for T-cells<sup>24)</sup>. (5) Direct antigen presentation. Neutrophils possess the capacity to cross-prime CD8<sup>+</sup> T-cells directly in a MHC I-dependent manner<sup>25)</sup>. (6) Release of microbial metabolites (HMB-PP). Neutrophils release bacterial products after ingestion to activate  $\gamma\delta$ -T-cells<sup>26)</sup>.

の研究は比較的新しく、現在、免疫制御に関する成果が続々と発表されている<sup>29)~31)</sup>。

#### 4) Natural killer T (NKT) 細胞

CD1d 拘束性 NKT 細胞は、自然免疫システムと獲得免疫システムの境界に存在し、NK 細胞と同様に刺激にすばやく反応し、様々なサイトカインを産生する<sup>32)33)</sup> ことによって、自然免疫と獲得免疫の橋渡しをしている<sup>34)</sup>。NKT 細胞は脂質抗原を認識し、T

細胞の T cell receptor (TCR) が major histocompatibility complex (MHC) に提示されたペプチドを抗原として認識するのに対して、NKT 細胞の TCR は CD1d 分子に提示された糖脂質を認識し認識範囲を T 細胞と分担している。NKT-TCR により 2 種類に大別され、Va24Ja18 (ヒト) という均一な可変部位を保持する TCR を発現しているものを I 型、それ以外を II 型と呼ぶ。大部分の NKT 細胞は I 型であり



**Figure 3** Overview of the different functional human NKT cell subsets<sup>41)</sup>.

CD1d-restricted human NKT cells can be divided into subsets based on their TCR repertoire and cytokine profile. Type I NKT cells express the invariant V $\alpha$ 24J $\alpha$ 18 TCR  $\alpha$ -chain and can be subdivided into five distinct functional subsets (indicated in green). In addition, type II NKT cells express a diverse TCR repertoire and can be subdivided into two functional subsets (indicated in blue). Upon activation, NKT cells secrete a unique pattern of cytokines, indicated for each subtype. Type I and type II NKT cells are able to switch between different functional subsets upon interactions within the TME.

NKT, natural killer T; TCR, T cell receptor; TH, helper T; T reg, regulatory T; TFH, follicular helper T; TME, tumor microenvironment.

I型のTCRには多様性がないため、invariant NKT (iNKT) 細胞と呼ばれる。I型NKT細胞は $\alpha$ -galactosyl ceramide ( $\alpha$ -GalCer)のほか、微生物の糖脂質と自己抗原も認識する<sup>35)~39)</sup>。 $\alpha$ -GalCerはすべてのI型NKT細胞の強力な活性化因子であり、大量のIFN- $\gamma$ を産生させ、CD8 T細胞とantigen presenting cell (APC)の両方を活性化する<sup>40)</sup>。

一方、CD1d拘束性II型NKT細胞は、invariant TCRを発現しない。このサブセットは、I型NKT細胞によって認識されるものとは異なる糖脂質抗原を認識し、I型ほど詳細に調べられていない。I型NKT細胞はILCと同様に、T helper (Th) 1のマスター遺伝子であるT-betを発現し、IL-4とIL-13を産生するNKT1、Th2のマスター遺伝子であるGata-3を発現しIFN- $\gamma$ とIL-4の両方を産生するNKT2、retinoid-related orphan receptor (ROR)  $\gamma$ tを発現しIL-17AやIL-22を産生するNKT17の3種類のグループに分類される(**Figure 3**)<sup>41)</sup>。さらに、IL-10を産生するNKT10 (NKT reg) も確認されている<sup>42)</sup>。NKT細胞はほとんどの臓器でマイナーな免疫細胞サブセットを構成するが、炎症性あるいは抗炎症性サイトカインを分泌することにより、免疫応答を短時間で炎症または寛容に傾けることができるため、免疫調節に大きな影響を及ぼす。

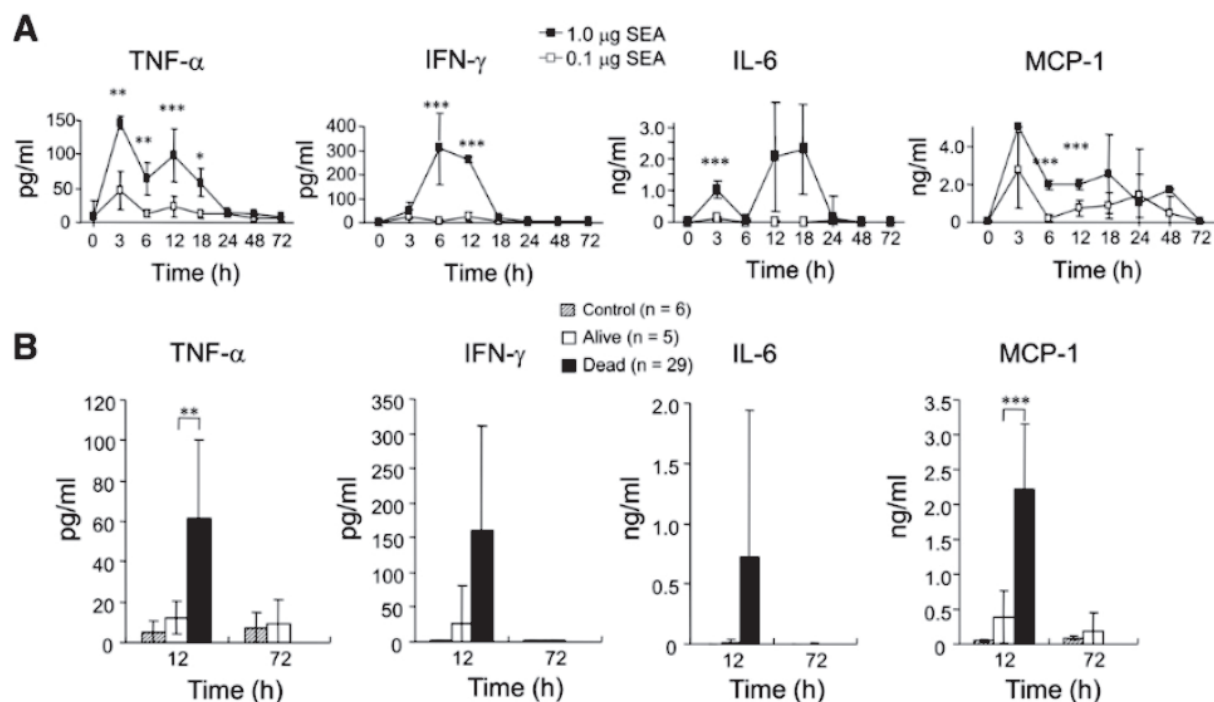
## 2. 炎症を抑制する因子

### 1) Leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT 2)

LECT 2は1996年にヒトT白血病細胞株SKW3の培養上清から、ヒト好中球走化性を指標にして山越らが精製単離した<sup>43)</sup>多機能蛋白である。最初にヒト骨髓性白血病細胞株ML-1の培養上清からヒト好中球走化性因子LECTとして精製されたが、このLECTはIL-8であることが分かったため、2番目に精製されたLECTという意味でLECT 2と命名された。LECT 2は主に肝臓で産生されるため、肝機能と密接に関係していると考えられている<sup>44)</sup>。多方面の研究により多機能な蛋白であることが示唆され、以下に示すように炎症の抑制を中心に多数の研究がなされている。

### (1) Concanavalin A (Con A) 誘導性肝炎の抑制

肝臓は自然免疫を担うNK細胞やNKT細胞が多く存在し、免疫応答の場である。Con A投与により誘導される肝傷害は、エフェクター細胞としてNKT細胞や好中球が重要な役割を担っていると考えられている。Saitoらは、Con Aにより誘導される肝炎が野生型マウスに比べLECT 2 knock out (KO) マウスにおいて増悪することを見出した<sup>44)</sup>。肝臓のNKT細胞がLECT 2 KOマウスで増加しており、LECT 2が肝臓のNKT細胞の活性化を抑制することでCon A誘導性肝炎を制御していると考えられる。



**Figure 4** Plasma cytokine/chemokine levels are increased in a Staphylococcal enterotoxin A (SEA)-dose dependent manner, thereby influencing prognosis<sup>46)</sup>.

(A) B6mice were injected with 0.1 and 1.0  $\mu\text{g}$  SEA/D-GalN, and the plasma levels of the indicated cytokines and a chemokine were followed for 72 h after treatment. Data are presented as the mean  $\pm$  SD of 3 samples at each time point. (B) B6 mice were injected with 1.0  $\mu\text{g}$  SEA/D-GalN, and blood samples were collected at 12 h thereafter. The mice were then observed, and blood samples were again collected from the mice still alive at 72 h thereafter. The indicated plasma cytokine/chemokine levels were compared among the control, surviving and dead mice. Data are presented as the mean  $\pm$  SD of the indicated number of samples. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.005$ .

## (2) 抗コラーゲン抗体誘導性関節炎の抑制

マウスにおける collagen-induced arthritis (CIA) は、ヒト慢性関節リウマチの実験モデルとして幅広く利用されているが、関節炎の発症には長時間かかり、発症頻度もマウスの系統によって異なる。一方、抗コラーゲン抗体を使用した抗体誘導性関節炎モデルは、CIA とは異なりマウスによる系統差がなく、短時間で関節炎を発症する。Okumura らは、抗コラーゲン抗体誘導関節炎において LECT 2 KO マウスが炎症性サイトカインの発現増加を伴い増悪化することを見出した<sup>45)</sup>。この関節炎の増悪化は、LECT 2 遺伝子導入により改善した。

## (3) Staphylococcal enterotoxin A (SEA) 誘導性ショックの抑制

D-ガラクトサミン (D-GalN) は軽微な肝障害を誘発する。D-GalN と SEA や LPS を同時投与するとショックが誘導されることが知られている。

我々は、LECT 2 KO マウスは、正常マウスと比較

し SEA と D-GalN の同時投与により誘導されるショックの致死率が上昇すること、血中 LECT 2 濃度と炎症性サイトカイン濃度は逆相関することを見出した (Figure 4)<sup>46)</sup>。SEA ショック誘導時に recombinant LECT 2 を投与すると、生存率が改善し炎症性サイトカイン産生が抑制された (Figure 5)<sup>46)</sup>。

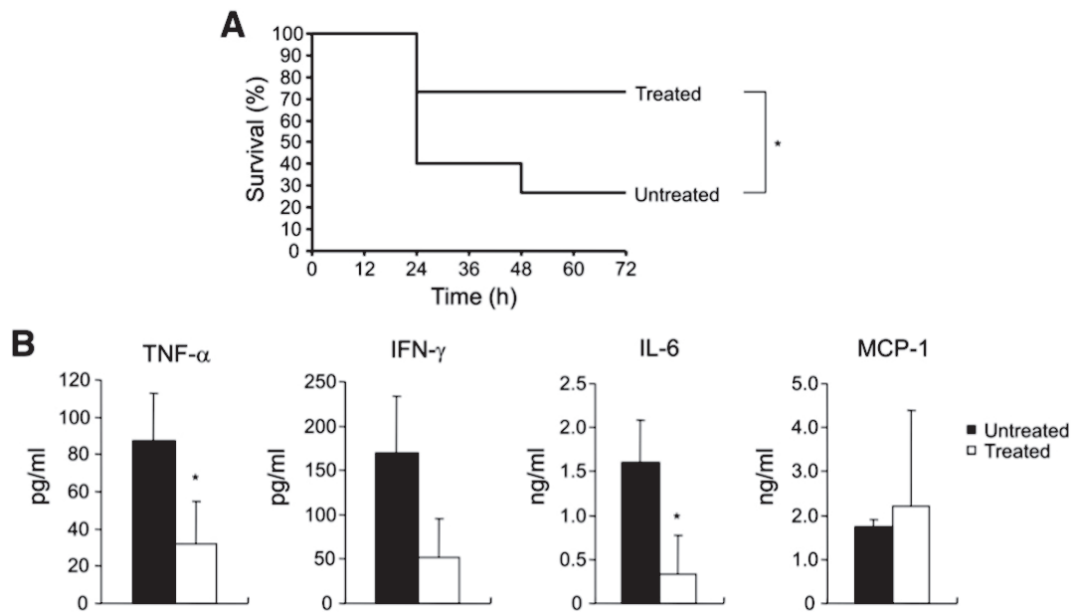
## (4) 敗血症患者における血漿 LECT 2 濃度の低下

我々は、ヒトの炎症の重症度と血漿 LECT 2 濃度との関連を統計学的に調べたところ、敗血症患者の ICU 入室時と退室時では、入室時に低下し、退室時には上昇することを見出した<sup>47)</sup>。好中球、幼若白血球、C-reactive protein (CRP)、IL-6 の血漿中濃度は、入室時は高く、退室時に低下するが、LECT 2 の変動はこれらの炎症性パラメーターと有意に逆相関した。

## (5) 発癌との関係

LECT 2 は Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達系を抑制することが知られている<sup>48)</sup>。Anson M らは、LECT





**Figure 5** Administration of leukocyte cell-derived chemotxin-2 (LECT 2) reduces lethality after treatment with Staphylococcal enterotoxin A (SEA)/D-GalN in a manner that is associated with the inhibition of cytokines in plasma<sup>46)</sup>.

(A) B6 mice were injected with 5  $\mu$ g of rLECT2 protein (Treated, n=15) or PBS (Untreated, n=15) as a control at 0.5 h and 6 h after treatment with 1.0  $\mu$ g SEA/D-GalN, and the survival rate was examined 72 h later. (B) Indicated plasma cytokine/chemokine levels in B6 mice compared at 12 h after treatment. Data are presented as the mean  $\pm$  SD of 3 samples. \*  $p < 0.05$ .

2 KO マウスや NKT KO マウスで悪性度の高い肝細胞癌が形成をされることを見出し<sup>49)</sup>、抗炎症性メディエーターにより作り出される微小環境が、腫瘍の形成に影響を与えるという炎症と肝細胞癌との関連モデルを提唱した (Figure 6)。通常は、LECT 2 の作用による NKT 細胞数の増殖抑制によって Th1 優勢環境に傾き、前癌段階である炎症が抑制されているが、急性炎症等がきっかけとなり LECT 2 が減少すると、NKT 細胞が増加して Th2 優勢環境に傾きその結果産生されるサイトカインにより炎症が亢進し前癌段階が前進する。

#### (6) 肥満との関係

Lan F らは、LECT 2 が、ヒトの肥満とインスリン抵抗性の両方の重症度と正の相関があることを見出した<sup>50)</sup>。肥満者では、過剰に産生された LECT 2 が、筋肉でインスリン抵抗性を誘導することで糖尿病を発症しやすくなると考えられる。組換え LECT 2 を C2C12 筋細胞に添加したところ、Jun NH2 末端キナーゼのリン酸化を介してインスリンシグナル伝達を障害した。肥満は慢性炎症の結果であるという考え方が定着しつつあり、炎症を抑えるために LECT 2 が肥満者で過剰発現したと考えられる。過剰発現

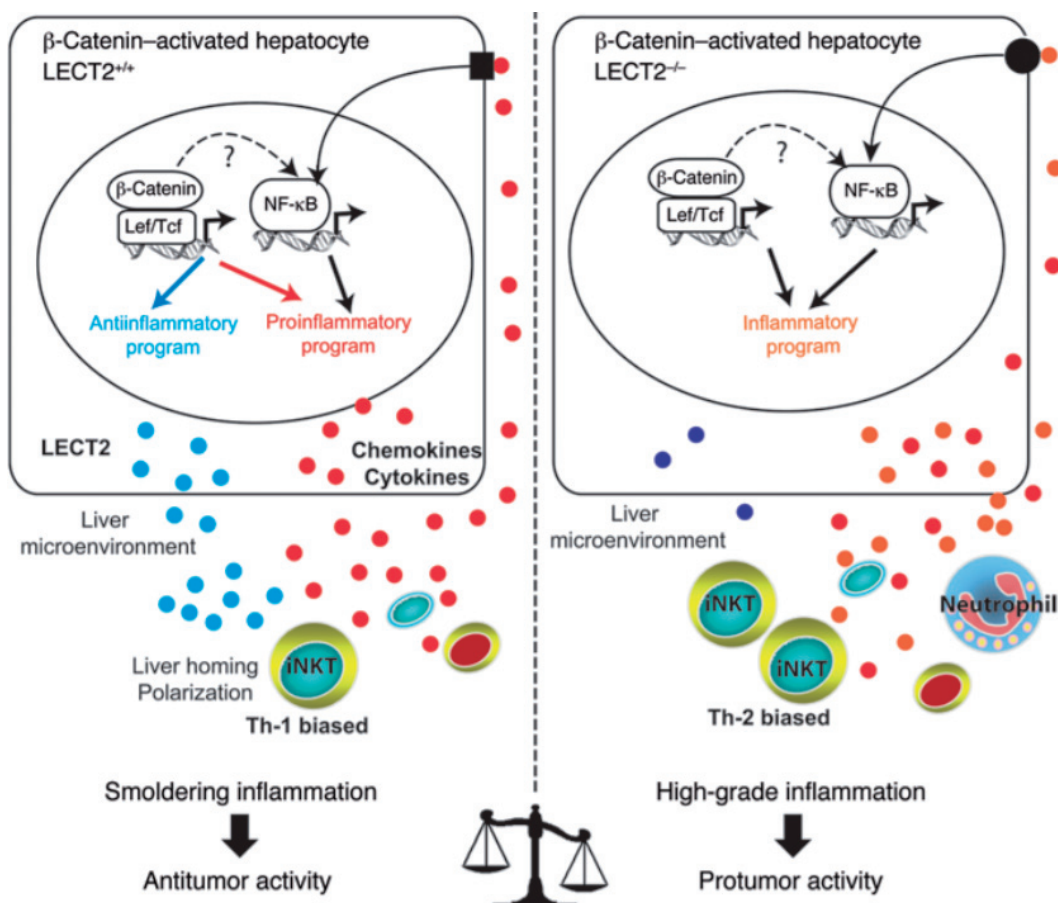
した LECT 2 を抑制することで、肥満者が糖尿病を発症するリスクを軽減できる可能性がある。

2) Alternatively activated (M2) マクロファージマウスの脂肪組織には少なくとも 2 種類の性質の異なる極性を有するマクロファージが存在することが明らかになった。非肥満の脂肪組織では、M2 マクロファージが抗炎症性サイトカイン IL-10 や nitric oxide (NO) 生合成を抑制するアルギナーゼを産生することによって炎症性変化を抑制する。これに対して、肥満に伴い増加する classically activated (M1) マクロファージは、細胞死に陥った脂肪細胞を取り囲む特徴的な組織像 (crown-like structure) を呈し、多くの炎症性サイトカインを分泌して脂肪組織の炎症性変化を促進する<sup>51)</sup>。

#### 3) Receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)

近年、免疫系において重要な役割を果たすサイトカインや転写因子の幾つかが骨代謝系を制御していることが明らかになり、「骨免疫学」が創生された<sup>52)</sup>。Maruyama らは感染により血中 RANKL 値が速やかに低下することや、RANKL KO マウスは LPS ショックの致死率が上昇すること、マウスに





**Figure 6** Liver inflammation is critical for  $\beta$ -catenin-induced liver tumorigenesis<sup>49)</sup>. Oncogenic activation of  $\beta$ -catenin in hepatocytes triggers an intrinsic inflammatory program with both pro- and anti-inflammatory mediators that together construct an inflammatory microenvironment that controls tumor progression. In *Apc*-deficient (*Apc*<sup>-/-</sup>) hepatocytes,  $\beta$ -catenin signaling is constitutively activated and induced: (a) the expression of a proinflammatory program resulting from both a direct control by the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and an indirect control by NF- $\kappa$ B that is not yet understood and (b) the expression of an anti-inflammatory program including at least the direct leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT2) target gene. 2 interconnected factors relay the anti-inflammatory response, the chemokine-like factor LECT2 and the iNKT cells. iNKT cell homeostasis is controlled by LECT2 at the level of liver homing and cytokine polarization. Together, the  $\beta$ -catenin-induced liver microenvironment exhibits a low grade of chronic inflammation that preserves an immune response with antitumor activity. In mice deficient in *Apc* and LECT2 (*Apc*<sup>-/-</sup>LECT2<sup>-/-</sup>), the lack of LECT2 causes highgrade inflammation in the liver microenvironment, which strongly potentiates the tumoral process and results in lung metastases.

RANKL を前投与しておくと LPS ショックによるマウス致死率が改善されることを発見し、RANKL は敗血症性ショックのマーカーであると共に予防因子であることを見出した<sup>53)</sup>。欠損するとショックの致死率が上昇し、RANKL 値が炎症反応と逆相関する現象は LECT 2 の場合と同様である。

#### 4) 合成 CRP

合成 CRP は CRP の活性化部位である 174~185 までの 12 個のアミノ酸残基を合成したものであり、

本来の CRP と同様の生物学的活性を有するとされる。

Inatsu らは合成 CRP を前投与したマウスに LPS を静脈内投与すると、TNF- $\alpha$  と IL-12 の上昇が抑制されることを見出した。さらに LPS 投与時のクーパー細胞の貪食能が CRP 投与マウスで亢進した<sup>54)</sup>。炎症の際に CRP が高値となり炎症の指標になっているのは周知の事実であるが、病態生理学的な役割は現在明らかにされていない。この研究は CRP の意

義を理解するうえで貴重な研究である。

#### 5) Myeloid associated Ig like receptors-I(MAIR-I)

MAIR-I(CD300a)は肥満細胞やNK細胞などに発現する分子量60 kDaの細胞表面分子である。小田らは、MAIR-Iがアポトーシスによって細胞表面に生じたphosphatidylserine(PS)を認識する免疫グロブリン様受容体であることを見出した<sup>55)</sup>。さらに、MAIR-I KOマウスを作成しその機能を調べたところ、MAIR-I KOマウスはcecal ligation and puncture (CLP)による細菌性敗血症ショックに抵抗性を示した。ショック抵抗性を示したMAIR-I KOマウスの腹腔内では、顆粒球が増加し、細菌数が減少していた。MAIR-I KOマウスの肥満細胞を、LPSおよびMAIR-Iと結合する死細胞と一緒に培養したところ、好中球遊走能を持つケモカインの産生が増加した。したがって、肥満細胞に存在するMAIR-Iは死細胞のPSと結合し、好中球遊走能を持つケモカインの産生を抑制している可能性が示唆された<sup>56)</sup>。

#### 6) Regulatory dendritic cells (DC regs)

Satoらは未熟樹状細胞に各種の刺激を加えることにより、regulatory T (T reg)細胞誘導能等のT細胞制御機能を持つDC regsを開発した<sup>57)</sup>。DC regsの腹腔内投与により、LPSショックやCLPにより誘導された敗血症炎症マウスの血中サイトカイン濃度の上昇や致死率が改善された<sup>58)</sup>。

#### 7) IL-33

細菌が生体内に侵入すると、マクロファージ、単球や血管内皮細胞が好中球を呼び寄せるために(C-X-C motif chemokine)ligand(CXCL)2を産生する。CXCL2は好中球に存在する受容体であるC-X-C motif chemokine receptor(CXCR)2に結合して好中球を遊走する。一方、LPS等の細菌由来物質はTLRを介して好中球のG protein-coupled receptor kinase (GRK) 2の発現を増強する。GRK2はCXCR2のシグナルを抑制して好中球の遊走を減少させるため、感染症を発症しやすくすることが示唆される。

Alves-Filho JCらは、IL-33がGRK2の発現を抑制することを見出し、その結果CLPによる敗血症ショックが抑制された<sup>59)</sup>。通常の敗血症患者では好中球の遊走能を維持するためにIL-33が膜結合型のsuppression of tumorigenicity (ST) 2に結合してGRK2の発現を抑制しているが、致命的な敗血症患者ではIL-33の受容体であるsoluble ST2 (sST2)が誘導されて敗血症が増悪することが見出されている(Figure 7)<sup>60)</sup>。

#### 8) Morphine

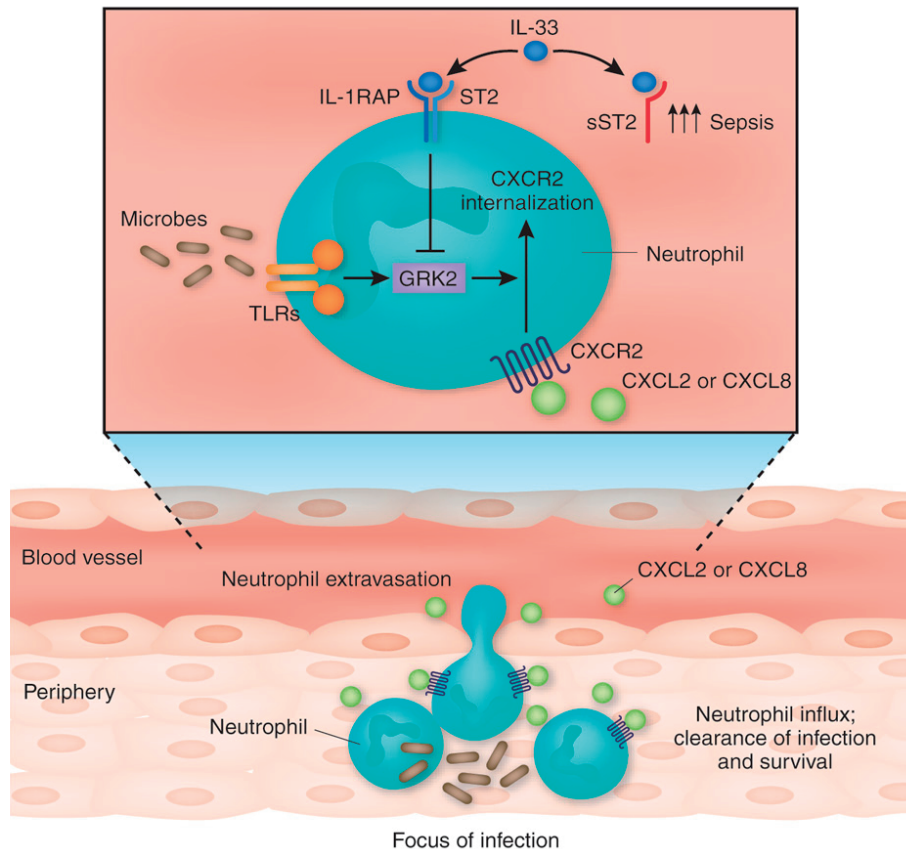
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)は、細菌に対する免疫応答によって産生されるサイトカインにより惹起される。敗血症ショック時にモルヒネを投与することはショック応答を増悪するため禁忌とされるが、モルヒネ投与はサイトカインの産生を抑制し、ショック応答を抑制するという報告もあり、神経細胞や消化管以外への作用はあまり解析されていない。我々はマウスモデルにおいて、LPSショック誘導前にモルヒネを投与するとショックが抑制され、誘導後に投与すると増悪することを見出した(Figure 8)<sup>61)</sup>。この結果は、モルヒネが生体内の免疫応答の変化により異なる作用機序を示すことを示唆している。さらに、マウスの肝臓浸潤細胞をモルヒネで処理したところNKT細胞が特異的に消滅していた<sup>未発表)</sup>。この結果を基に、モルヒネ投与時期による相反した症状を説明するため、モルヒネはNKT17とNKT regを消滅させるという仮説を立てた。すなわち、通常のショック応答は、ショックが誘導(LPSの投与)され、NKT17が活性化されると次に好中球が活性化されショックが惹起される。その際、NKT regが作用してショックが中程度は抑制される。ショック誘導前にモルヒネを投与した場合は、NKT17が消滅してしまうため好中球は活性化されず、結果としてショックは誘導されない。ショック誘導後にモルヒネを投与した場合は、好中球は活性化された後であり、さらに、NKT regが消滅してしまうために、ショックが増強する。NKTが好中球を制御するメカニズムはまだ解明されていないが、この仮説を立証することで、好中球制御の一端を解明したいと考えている。

#### 9) Anaphase-promoting complex (APC)

Xu Jらは、細胞外ヒストンを抗ヒストン抗体によりブロックしたり、APCで分解したりすることで、LPS、TNF- $\alpha$ 、CLPで誘発したマウス敗血症ショックによる致死率が低下することを見出した<sup>62)</sup>。

#### 10) ILC3

新生児において、長期的な抗生物質の使用は、好中球の減少が原因とされる遅発型敗血症のリスクを上昇させる。妊娠した母マウスに抗生物質を長期投与すると、母体から新生仔への微生物の移行が減少する。Deshmukhらは、抗生物質を投与された新生仔マウスおよび無菌新生仔マウスの血中や骨髄中での好中球数や、骨髄中の顆粒球/マクロファージに拘束された前駆細胞数が減少することを見出した<sup>63)</sup>。



**Figure 7** IL-33 promotes the migration of neutrophils into the focus of infection<sup>60</sup>. Detection of microbes by Toll-like receptors (TLRs) expressed by neutrophils increases the expression of G protein-coupled receptor kinase (GRK) 2. GRK2 mediates the internalization of (C-X-C motif chemokine) receptor (CXCR) 2 and desensitizes neutrophils to the action of the chemokines (C-X-C motif chemokine) ligand (CXCL) 2 and CXCL8, produced by monocytes/macrophages, epithelial cells and endothelial cells at the focus of infection. The cytokine IL-33, expressed by fibroblasts and epithelial, endothelial, mast and innate immune cells in response to infection, signals through a receptor complex composed of soluble suppression of tumorigenicity (ST) 2 and IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAP). IL-33 also binds a soluble isoform of ST2 (sST2) that acts as a decoy receptor. sST2 is upregulated in people with sepsis and functions as a modulator of IL-33. Alves-Filho et al. report that IL-33 lowers the expression of GRK2, overriding the downregulation of CXCR2 and the inhibition of neutrophil chemotaxis induced by TLR agonists<sup>59</sup>. This signaling cascade enhances anti-microbial host defenses.

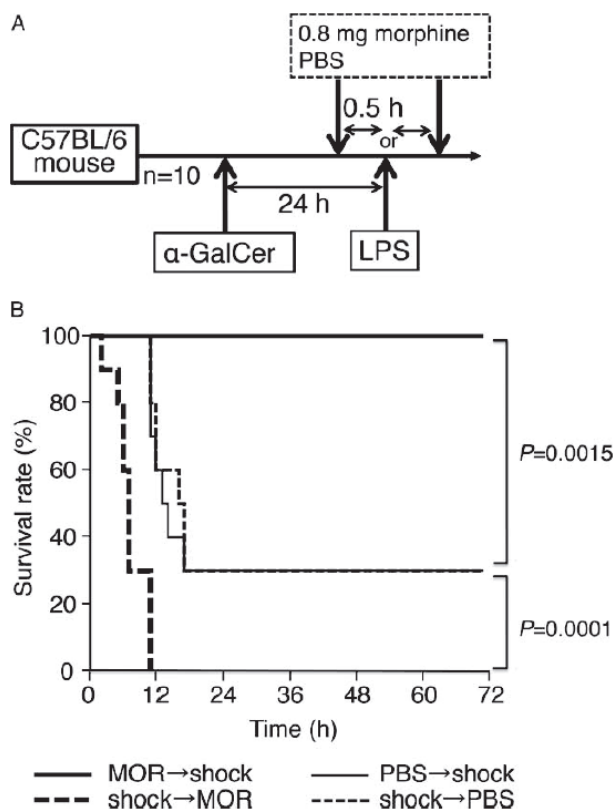
母マウスへの抗生物質投与は、新生仔マウスの腸管の IL-17 産生細胞の数や、granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の産生を低下させた。新生仔マウスは、顆粒球減少によって大腸菌 K1 株や肺炎桿菌 (*klebsiella pneumoniae*) による敗血症に対する免疫応答が障害され、この疾患に対する感受性が上昇したが、これらは G-CSF の投与によって部分的に回復した。抗生物質を投与した新生仔マウスへ正常な細菌叢を移入すると、腸管で ILC3 による IL-17 産生が誘導され、TLR4 および myeloid differentiation factor 88 (MyD88) 依存的に血漿中 G-CSF レベルが上昇し、好中球数が増加して、敗血症に対する

IL-17 依存的な抵抗性が回復した。ILC を特異的に除去すると、IL-17 と G-CSF に依存して起こる顆粒球増多や敗血症に対する抵抗性が生じなくなった。これらの結果は、新生仔の顆粒球増多や好中球恒常性、敗血症に対する宿主抵抗性の調節に腸管微生物叢および ILC が重要な役割を担っていることを裏付けている。

### 3. 慢性炎症

慢性炎症は、悪性腫瘍、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病などの種々の疾患の発症や進展に関与することが分かっている<sup>64)65)</sup>。中でもヒトの癌の約 20% は、慢性炎症が原因だと考えられる。Pikarsky





**Figure 8** Timing of morphine administration affects the survival rate of mice with LPS-mediated lethal endotoxic shock<sup>61)</sup>.

The administration schedule is shown in (A). Mice were sensitized with  $\alpha$ -GalCer (2 mg/mouse) 24 h before the LPS (1.5 mg/mouse) challenge. A, Mice were administered 0.8 mg of morphine or PBS at 0.5 h before or after the LPS challenge. B, The survival rate was observed every hour for 72 h. Each group comprised 10 mice. The significance of the difference between the survival rates of each test group and the respective control group was evaluated using the Wilcoxon test.

LPS, indicates lipopolysaccharide; PBS, phosphate-buffered saline.

我々は、nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) が炎症と癌との関連物質であることを見出した<sup>66)</sup>。肝炎と肝臓癌を自然発症する multidrug resistance gene 2 (Mdr2)-KO マウスを使って実験したところ、症状の悪化と共に炎症による NF- $\kappa$ B の活性化が促進されることを見出し、NF- $\kappa$ B の発現を抑制すると癌化を防ぐことを発見した。その結果、NF- $\kappa$ B は炎症関連癌の促進に不可欠であることが分かった。大島らは、浸潤性大腸がんを自然発生するモデルマウスにおいて、浸潤癌組織で炎症反応が強く誘導されていることを見出した<sup>67)</sup>。癌抑制に関連する transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 受容体を欠損したマウスに、潰瘍性大腸炎を誘発させると浸潤性大腸癌が発

生することを観察した。その結果、癌の悪性化進展は特定の遺伝子変異と慢性炎症の相互作用により誘導されることが明らかとなった。

#### おわりに

1 と 2 の項に記述したように、急性炎症は免疫学の進歩により詳細な仕組みが明らかになってきた。一方、炎症が慢性化するメカニズムについては不明な点が多い。過剰な inflammasome の形成が慢性炎症を惹起する一因となっていると考えられている<sup>4)5)</sup>が、慢性化を誘導、維持する因子は同定されていない。慢性炎症は急性炎症よりも多くの要素が複雑に作用しているため、特定の因子を同定することは困難を極めると考えられる。しかしながら、慢性炎症の起因は、急性炎症であることに間違いはなく、急性炎症の制御は結果的に慢性炎症の制御につながると思われる。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文 献

- 1) Rubartelli A, Lotze MT: Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol* **28** (10): 429-436, 2007
- 2) Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes. *Cell* **140**: 821-832, 2010
- 3) Fang R, Tsuchiya K, Kawamura I et al: Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Immunol* **187**: 4890-4899, 2011
- 4) Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A et al: The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* **17**: 179-188, 2011
- 5) Davis BK, Wen H, Ting JP: The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* **29**: 707-735, 2011
- 6) Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* **140**: 805-820, 2010
- 7) Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* **303**: 1532-1535, 2004
- 8) Parker H, Albrett AM, Kettle AJ et al: Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide. *J Leukoc Biol* **91**: 369-376, 2012
- 9) Li P, Li M, Lindberg MR et al: PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* **207**: 1853-1862, 2010
- 10) Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D et al: Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 15880-15885, 2010
- 11) Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B et al:



- Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest* **123**: 3446–3458, 2013
- 12) **Knight JS, Zhao W, Luo W et al**: Peptidylarginine deiminase inhibition is immunomodulatory and vasculoprotective in murine lupus. *J Clin Invest* **123**: 2981–2993, 2013
  - 13) **Leliefeld PH, Koenderman L, Pillay J**: How neutrophils shape adaptive immune responses. *Front Immunol* **6**: 471 (1-8), 2015
  - 14) **Bank U, Reinhold D, Schneemilch C et al**: Selective proteolytic cleavage of IL-2 receptor and IL-6 receptor ligand binding chains by neutrophil-derived serine proteases at foci of inflammation. *J Interferon Cytokine Res* **19**: 1277–1287, 1999
  - 15) **Bank U, Ansorge S**: More than destructive: neutrophil-derived serine proteases in cytokine bioactivity control. *J Leukoc Biol* **69**: 197–206, 2001
  - 16) **Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E et al**: A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T-cell responses through Mac-1. *J Clin Invest* **122**: 327–336, 2012
  - 17) **Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC**: L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood* **109**: 1568–1573, 2007
  - 18) **Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM et al**: CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. *J Immunol* **176**: 2085–2094, 2006
  - 19) **Yachimovich-Cohen N, Even-Ram S, Shufaro Y et al**: Human embryonic stem cells suppress T cell responses via arginase I-dependent mechanism. *J Immunol* **184**: 1300–1308, 2010
  - 20) **Gelderman KA, Hultqvist M, Holmberg J et al**: T cell surface redox levels determine T cell reactivity and arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 12831–12836, 2006
  - 21) **Malmberg KJ, Arulampalam V, Ichihara F et al**: Inhibition of activated/memory (CD45RO<sup>+</sup>) T cells by oxidative stress associated with block of NF-kappaB activation. *J Immunol* **167**: 2595–2601, 2001
  - 22) **de Kleijn S, Langereis JD, Leentjens J et al**: IFN- $\gamma$  stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. *PLoS One* **8**: e72249, 2013
  - 23) **Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D**: Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **13**: 862–874, 2013
  - 24) **Schuster S, Hurrell B, Tacchini-Cottier F**: Crosstalk between neutrophils and dendritic cells: a context-dependent process. *J Leukoc Biol* **94**: 671–675, 2013
  - 25) **Hufford MM, Richardson G, Zhou H et al**: Influenza-infected neutrophils within the infected lungs act as antigen presenting cells for anti-viral CD8<sup>+</sup> T cells. *PLoS One* **7**: e46581, 2012
  - 26) **Davey MS, Lin CY, Roberts GW et al**: Human neutrophil clearance of bacterial pathogens triggers anti-microbial  $\gamma\delta$  T cell responses in early infection. *PLoS Pathog* **7**: e1002040, 2011
  - 27) **Sonnenberg GF, Artis D**: Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med* **21** (7): 698–708, 2015
  - 28) **Spits H, Artis D, Colonna M et al**: Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* **13**: 145–149, 2013
  - 29) **Halim TY, MacLaren A, Romanish MT et al**: Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity* **37**: 463–474, 2012
  - 30) **Salimi M, Barlow JL, Saunders SP et al**: A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* **210**: 2939–2950, 2013
  - 31) **Halim TY, Steer CA, Mathä L et al**: Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* **40**: 425–435, 2014
  - 32) **Matsuda JL, Naidenko OV, Gapin L et al**: Tracking the response of natural killer T cells to a glycolipid antigen using CD1d tetramers. *J Exp Med* **192** (5): 741–754, 2000
  - 33) **Godfrey DI, Kronenberg M**: Going both ways: immunoregulation via CD1d-dependent NKT cells. *J Clin Invest* **114** (10): 1379–1388, 2004
  - 34) **Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB**: Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol* **13** (2): 101–117, 2013
  - 35) **Brutkiewicz RR**: CD1d ligands: the good, the bad, and the ugly. *J Immunol* **177** (2): 769–775, 2006
  - 36) **Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M**: The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nat Rev Microbiol* **5** (6): 405–417, 2007
  - 37) **Bendelac A, Savage PB, Teyton L**: The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* **25**: 297–336, 2007
  - 38) **Chang DH, Deng H, Matthews P et al**: Inflammation-associated lysophospholipids as ligands for CD1d-restricted T cells in human cancer. *Blood* **112**: 1308–1316, 2008
  - 39) **Zhou D, Mattner J, Cantu C 3rd et al**: Lysosomal glycosphingolipid recognition by NKT cells. *Science* **306**: 1786–1789, 2004
  - 40) **La Cava A, Van Kaer L, Fu-Dong-Shi**: CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. *Trends Immunol* **27** (7): 322–327, 2006
  - 41) **Gonzalez-Aseguinolaza G, Van Kaer L, Bergmann CC et al**: Natural killer T cell ligand alpha-galactosylceramide enhances protective immunity induced by malaria vaccines. *J Exp Med* **195**: 617–624, 2002
  - 42) **Sag D, Krause P, Hedrick CC et al**: IL-10-producing NKT10 cells are a distinct regulatory invariant NKT cell subset. *J Clin Invest* **124** (9): 3725–3740, 2014
  - 43) **Yamagoe S, Yamakawa Y, Matsuo Y et al**: Purification and primary amino acid sequence of a novel neutrophil chemotactic factor LECT2. *Immunol Lett* **52**: 9–13, 1996
  - 44) **Saito T, Okumura A, Watanabe H et al**: Increase

- in hepatic NKT cells in leukocyte cell-derived chemotaxin 2-deficient mice contributes to severe concanavalin A-induced hepatitis. *J Immunol* **173**: 579–585, 2004
- 45) **Okumura A, Saito T, Otani I et al**: Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum* **58**: 413–421, 2008
  - 46) **Dang MH, Kato H, Ueshiba H et al**: Possible role of LECT2 as an intrinsic regulatory factor in SEA-induced toxicity in d-galactosamine-sensitized mice. *Clin Immunol* **137** (3): 311–321, 2010
  - 47) **Ando K, Kato H, Kotani T et al**: Plasma leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with the severity of systemic inflammation in patients with sepsis. *Microbiol Immunol* **56**: 708–718, 2012
  - 48) **Phesse TJ, Parry L, Reed KR et al**: Deficiency of Mbd2 attenuates Wnt signaling. *Mol Cell Biol* **28**: 6094–6103, 2008
  - 49) **Anson M, Crain-Denoyelle AM, Baud V et al**: Oncogenic  $\beta$ -catenin triggers an inflammatory response that determines the aggressiveness of hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest* **122** (2): 586–599, 2012
  - 50) **Lan F, Misu H, Chikamoto K et al**: LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* **63** (5): 1649–1664, 2014
  - 51) **Mantovani A, Sica A, Sozzani S et al**: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* **25**: 677–686, 2004
  - 52) **Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S et al**: T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ . *Nature* **408**: 600–605, 2000
  - 53) **Maruyama K, Takada Y, Ray N et al**: Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulate proinflammatory cytokine production in mice. *J Immunol* **177**: 3799–3805, 2006
  - 54) **Inatsu A, Kinoshita M, Nakashima H et al**: Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. *Hepatology* **49**: 2044–2054, 2009
  - 55) **Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Honda S et al**: Identification of phosphatidylserine as a ligand for the CD300a immunoreceptor. *Biochem Biophys Res Commun* **417** (1): 646–650, 2012
  - 56) **Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M et al**: Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. *J Exp Med* **209** (8): 1493–1503, 2012
  - 57) **Sato K, Yamashita N, Yamashita N et al**: Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. *Immunity* **18**: 367–379, 2003
  - 58) **Fujita S, Seino K, Sato K et al**: Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response. *Blood* **107**: 3656–3664, 2006
  - 59) **Alves-Filho JC, Sônego F, Souto FO et al**: Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection. *Nat med* **16** (6): 708–712, ONLINE METHODS, 2010
  - 60) **Roger T, Calandra T**: Interleukin-33 safeguards neutrophils in sepsis. *Nat Med* **16** (6): 638–639, 2010
  - 61) **Fukada T, Kato H, Ozaki M et al**: Impact of the timing of morphine administration on lipopolysaccharide-mediated lethal endotoxic shock in mice. *Shock* **45** (5): 564–569, 2016
  - 62) **Xu J, Zhang X, Pelayo R et al**: Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* **15**: 1318–1321, 2009
  - 63) **Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR et al**: The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat Med* **20**: 524–530, 2014
  - 64) **Tabas I, Glass CK**: Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* **339** (6116): 166–172, 2013
  - 65) **Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P et al**: Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* **2014**: 149185, 2014
  - 66) **Pikarsky E, Porat RM, Stein I et al**: NF- $\kappa$ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* **431**: 461–466, 2004
  - 67) **Oshima H, Nakayama M, Han TS et al**: Suppressing TGF $\beta$  signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res* **75** (4): 766–776, 2015
  - 68) **Matzinger P**: The danger model: a renewed sense of self. *Science* **296** (5566): 301–305, 2002
  - 69) **Seong SY, Matzinger P**: Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol* **4** (6): 469–478, 2004